

Hostacain-„Spezial“
ein wirksames und schonendes
Lokalanästhetikum

Jürgen Lentrodt

1957

48

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Frey

HOSTACAIN - "SPEZIAL"
EIN WIRKSAMES UND SCHONENDES
LOKALANÄSTHETIKUM

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Jürgen Lentrodt
aus München

1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Bickenbach

Referent: Prof. Dr. E. K. Frey

Korreferent: Doz. Dr. H. Lüdeke

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Juli 1957

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit



Linderung und Verhütung von Schmerzen gehört zu den wichtigsten Aufgaben des ärztlichen Handelns. In der zahnärztlichen Praxis stellt der Schmerz ein besonderes Problem dar. Ganz abgesehen davon, daß Zahnschmerz durch seine Intensität und Dauer den Betroffenen zuweilen seelisch und körperlich zu zermürben vermag, sind wir darüber hinaus oft noch gezwungen, unseren Patienten bei der Behandlung Schmerzen zuzufügen. Dies führt zu einer negativen Beeinflussung des Verhältnisses zwischen Arzt und Patient, und so ist es eine alte Forderung an die Zahnärzte, die alten bewährten Methoden der Schmerzausschaltung zu verbessern und neue Methoden zu suchen. Daraus erklärt sich auch die entscheidende Mitarbeit von Zahnärzten bei der Entwicklung der Narkose und der Lokalanästhesie. Nur durch eine zuverlässige Schmerzausschaltung werden wir in die Lage versetzt, dem Patienten die Furcht vor der Behandlung zu nehmen, und die vertrauensvolle Ruhe des Patienten ermöglicht uns eine volle Konzentration auf die subtile zahnärztliche Arbeit.

Eine Möglichkeit, den Schmerz auszuschalten, stellt die Narkose dar. Die Indikation zur Narkose ist für den Zahnarzt trotz der im Laufe der Zeit immer mehr verfeinerten Technik wegen der jeder Narkose immer noch anhaftenden Gefahren in der ambulanten zahnärztlichen Praxis sehr eingeschränkt. Schon früh erhoben sich Stimmen gegen die allgemeine Betäubung. Schleich schrieb 1898: "... würde ich hoffen können, daß sich viele Chirurgen auf meinen Standpunkt stellten, jede Narkose als unerlaubt zu betrachten, die in gar keinem Verhältnis zu der geringen allgemeinen Gefahr des Leidens steht. Würde man jeden Patienten abweisen, der aus Mangel an Einsicht, Schwäche der Willenskraft oder aus Mißtrauen auf einer Narkose besteht, wo dieselbe mittels der ungefährlichen Lokalanästhesie zu umgehen ist, es wäre eine Kleinigkeit, die Scheu vor einer Operation, bei der man alles sieht und hört, aus der Welt zu schaffen."

Nach Reichenbach haben als Indikationen für eine Narkose in der zahnärztlichen Praxis zu gelten:

1. Das geistige Unverständnis des Patienten für den Eingriff. Imbezille und kleine Kinder werden den Eingriff der Injektion nicht verstehen können.

2. Epileptiker; bei ihnen können auch kleinere Eingriffe, wie Zahnextraktionen in Lokalanästhesie einen Anfall auslösen.
3. Außerordentlich nervöse Patienten, die durch eine entsprechende Prämedikation nicht beruhigt werden können.
4. Dringende Eingriffe, bei denen der Injektionsweg der Nadel durch eine eitrige Entzündung verlegt ist.

Das souveräne Mittel der Schmerzausschaltung in der zahnärztlichen Praxis stellt aus den vorgenannten Gründen die Lokalanästhesie dar. Das Wesen der Lokalanästhesie besteht darin, durch ein geeignetes Mittel einen gewissen Bezirk des Körpers in das Stadium der Unempfindlichkeit zu versetzen, wobei im Gegensatz zur Narkose das Bewußtsein des Patienten erhalten bleibt, sodaß dieser zur aktiven Mitarbeit herangezogen werden kann.

Die Vorteile der Lokalanästhesie sind mannigfacher Art: Vielen Menschen ist der Verlust des Bewußtseins unerwünscht, wenn es sich um einen unbedeutenden Eingriff handelt. Bei den größeren zahnärztlichen Eingriffen bedeutet die örtliche Betäubung eine Herabsetzung der Operationsgefahr, weil die Erhaltung des Bewußtseins die Aspiration von Blut, Speichel und Schleim ausschließt. Ein weiterer Vorteil ist es, daß der Operateur die Anästhesie selbst ausführen kann, eine besondere ärztliche Hilfskraft für die Betäubung also erspart bleibt. Von großem Nutzen ist schließlich die bei der Lokalanästhesie heutiger Form erzeugte Blutleere im Operationsgebiet. Sie gestattet eine bessere anatomische Orientierung und kürzt die Operation ab, weil vieles Tupfen und manches Ligieren unterbleiben kann.

Diesen großen Vorteilen steht ein einziger Nachteil gegenüber. Er liegt in der Erhaltung des Bewußtseins, die den Weg für eine fehlerhafte psychische Verarbeitung des Operationserlebnisses möglich macht.

Wie erklärt man sich nun die Wirkungsweise der örtlich betäubenden Pharmaka? Das Element der nervösen Leitung und damit auch der Schmerzempfindung ist die Nervenfaser. Die Lokalanästhetika sind Stoffe, die die Erregungsleitung in der Nervenfaser vorübergehend unterdrücken. Nach Bernstein sind die zu blockierenden Vorgänge elektrischer Natur. Der markhaltige Nerv besteht aus einem Bündel von Nervenfasern, von denen jedes wie ein elektrisches Kabel von einer nicht leitenden Hülle umgeben ist. Aber auch die einzelne Nervenfaser ist kein homogenes Gebilde; man stellt sich vor, daß sie von einer porösen Membran umhüllt wird, die das Innere der Faser von

dem äußeren Medium trennt. Die nicht erregte Nervenfasern besitzt auf ihrer äußeren Umhüllung eine positive Aufladung; diese kommt dadurch zustande, daß kleinere Ionen (positiv geladene Kalium-Ionen) durch die Poren der Membran hindurchdringen, aber von ihren negativen Partnern (Chlor-Ionen) durch elektrostatische Kräfte zurückgehalten werden. Wird die Membran der Nervenfasern durch einen mechanischen, chemischen oder elektrischen Reiz an einer Stelle beeinflusst, dann lockert sich das poröse Gefüge; es treten auch negative Ionen an die Oberfläche und entladen an dieser Stelle die positive Aufladung. Die Folge davon ist, daß sich von der noch positiv gebliebenen Aufladung der Nachbarschaft zu der entladenen Stelle ein Strom ausbildet. Dieser Strom veranlaßt wiederum, daß aus der Nachbarschaft ein weiterer Strom zu der entladenen Stelle fließt und somit eine Kettenreaktion ausgelöst wird, die eine Erregungsleitung in der Nervenfasern bewirkt. Auch nach der Hypothese von Thiemann ist die Weiterleitung eines Nervenreizes elektrischer Natur. "Sie besitzt noch einen zusätzlichen chemischen Charakter, der dadurch bedingt ist, daß durch die Erregung des Nerven Acetylcholin freigesetzt wird, das als Depolarisator die für die Reizleitung erforderliche Potentialdifferenz schafft."

Die Lokalanästhetika verhindern nun auf Grund ihrer besonderen Eigenschaften eine Steigerung der Durchlässigkeit der Membran, bzw. die Wirkung des Acetylcholins und somit die Depolarisierung an der Oberfläche der Membran, wodurch Reizung und Erregungsleitung blockiert werden. Grundlegend für beide Hypothesen ist die Auffassung, daß Reizung und Leitfähigkeit einer Nervenfasern dadurch aufgehoben werden, daß die in Frage kommenden Substanzen in erster Linie an der Oberfläche der Fasern wirksam werden.

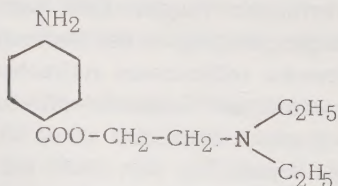
Eine experimentell gesicherte Tatsache ist noch hervorzuheben. Die Erregungsleitung in der einzelnen Nervenfasern reagiert nach dem Alles- oder Nichts-Gesetz, das heißt die Erregungsleitung in der Nervenfasern läßt sich durch ein Lokalanästhetikum entweder vollkommen auslöschen oder überhaupt nicht unterdrücken. Die Frage, warum die Schmerzempfindung unter der Einwirkung der Lokalanästhetika graduell abnehmen kann, ist einfach zu beantworten. Wie schon erwähnt, besteht ein Nerv nicht aus einer einzelnen Nervenfasern, sondern diese Fasern liegen in Bündeln zu Hunderten nebeneinander im Nerv. Infiltriert man nun den Nerven mit einem Lokalanästhetikum, so wird dieses durch die Nervenhülle eindringen und, entsprechend seiner Wirkungsstärke, um so mehr Nervenfasern ausschalten, je größer die infiltrierte Menge und je höher die angewandte Konzentration ist. Da das Schmerzempfindungszentrum um so heftiger betroffen wird, je mehr

Erregungsleitungen aus der Peripherie ihre Impulse zu dem Zentrum weiterleiten, so wird dementsprechend die Schmerzempfindung um so mehr abgeschwächt werden, je mehr nervöse Fasern durch das Lokalanästhetikum ausgeschaltet werden.

Das Cocain ist wohl das älteste Mittel zur örtlichen Betäubung des Schmerzes. Bereits 1860 erkannte Niemann im Wöhler'schen Laboratorium die anästhesierende Wirkung des Cocain in einem Selbstversuch, ohne aber diesen Effekt zu publizieren. Im Jahre 1884 empfahl Koller als erster zur Durchführung schmerzloser Augenoperationen Cocain zu verwenden.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Entwicklung der Lokalanästhesie hatte Wood, der ebenfalls im Jahre 1884 die Injektionsnadel schuf, die er dazu benutzte, neuralgische Schmerzfälle durch Injektion von Opium- und Morphinumtinkturen zu lindern. Da aber keine exakte Anwendungsmethode des Cocain bekannt war, ereigneten sich als Folge der Toxizität dieser Tinkturen nicht selten Todesfälle. Seit dieser Zeit bemühte man sich in der Medizin um Pharmaka, die bei gleich starkem anästhesierenden Effekt eine geringere toxische Nebenwirkung besitzen. Außerdem wurden gewebliche Verträglichkeit, gute Resorbierbarkeit, Wasserlöslichkeit, Beständigkeit und einfache Sterilisierbarkeit von diesen Stoffen verlangt.

Allen diesen Forderungen entsprach das Novocain - in angelsächsischen Ländern auch Procain genannt -, welches 1905 von Einhorn entwickelt und durch die Farbwerke Hoechst in den Handel gebracht wurde. Chemisch gesehen handelt es sich um p-Amino-benzoyl-diaethylamino-aethanol.



Unter Luftabschluß hält es sich als trockenes Salz unbegrenzt und in wäßriger Lösung zersetzt es sich nur langsam. Eine wäßrige Novocainlösung kann ohne Wirkungsverlust durch Aufkochen sterilisiert werden. Sie zeichnet sich durch eine gute lokale Verträglichkeit aus, und bis zu einer Konzentration

von 10 % werden keinerlei Reizerscheinungen im Gewebe beobachtet (Thiemann). Das Präparat besitzt neben seiner relativen Ungiftigkeit eine sichere anästhesierende Wirkung und die Möglichkeit einer raschen Entgiftung im Gewebe durch spezifische Fermente (Esterasen). Auf Grund dieser hervorragenden Eigenschaften entwickelte sich das Novocain innerhalb weniger Jahre zum führenden Lokalanästhetikum der gesamten Medizin, eine Stellung, die es fast fünf Jahrzehnte zunächst in anästhetischer, später außerdem in therapeutischer Hinsicht behauptet hat.

Für alle Zahnärzte ist es eine altbekannte Tatsache, daß es in unserer Sprechstunde immer wieder Fälle gibt, bei denen mit der üblichen 2 %igen Novocainlösung keine ausreichende Anästhesie für unsere Eingriffe geschaffen werden kann, man denke nur an die Entfernung stark periodontitischer Zähne, an die Vitalexstirpation der Pulpa oder an das Auskratzen schmerzhafter Granulationen bei apikalen Herden.

Deshalb war es von jeher das Bestreben der pharmazeutischen Industrie - unterstützt durch den gewaltigen Aufschwung, den die Chemie in den letzten Jahrzehnten genommen hat und der sich auch befruchtend auf die gesamte Medizin auswirkte - dem Praktiker ein stärker wirkendes Lokalanästhetikum an die Hand zu geben.

Die große Bedeutung, die das Novocain in der Klinik und Praxis erlangt hat, verdankt es in erster Linie seiner geringen Giftigkeit. Deshalb fordern Braun und Läden mit Recht "jedes neu hergestellte Betäubungsmittel muß mit Novocain verglichen werden und wird erst dann allgemein Anklang finden, wenn es das Novocain nicht nur an Wirkung, sondern auch an Unschädlichkeit übertrifft." Im Laufe der letzten Jahre sind zahlreiche weitere Lokalanästhetika synthetisiert worden, aber diese Präparate waren, wenn sie sich wirksamer als das Novocain erwiesen, zumeist giftiger.

Die Toxizität eines Lokalanästhetikums ist besonders in unserem Fachgebiet von erhöhter Bedeutung. Harnisch bewies dies durch tierexperimentelle Untersuchungen, bei denen submucöse Injektionen in die Mundschleimhaut und intramuskuläre Injektionen am Hinterbein von Kaninchen vorgenommen wurden. Hierbei zeigten die untersuchten Lokalanästhetika stets eine größere Toxizität bei intraoraler, submucöser Applikation. Harnisch führt dies auf die enge Nachbarschaft zum Gehirn zurück.

Es schien fast utopisch, nach einem Stoff zu suchen, der das Novocain in bezug auf Schnelligkeit des Eintritts und Tiefe der lokalanästhetischen Wirkung übertrifft, ohne daß gleichzeitig diese Verstärkung der Wirkung durch eine Erhöhung der Toxizität erkauft wird. Andererseits muß es möglich sein, wirksame Lokalanästhetika zu finden, die so rasch entgiftet werden, bevor sie im Organismus Nebenerscheinungen auslösen können. Bei der örtlichen Anwendung einer Substanz muß immer damit gerechnet werden, daß ein Teil der applizierten Menge früher oder später resorbiert wird und so in den Kreislauf gelangt. Aus dem Blut tritt die Substanz in verschiedene Organe über und kann unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen, die sich als Kreislaufstörungen, Krämpfe und Lähmungen äußern. Diese toxischen Begleiterscheinungen treten auf, wenn die wirksame Substanz im Blut eine bestimmte Konzentration erreicht.

An der Bildung des Blutspiegels eines Pharmakons sind nach Ther zwei Faktoren maßgeblich beteiligt:

1. die in der Zeiteinheit resorbierte Menge der Substanz, die nicht nur von der Größe der injizierten Menge, sondern auch von der Wahl des Injektionsortes - intramuskulär, subcutan, submucös - und der Technik der Injektion abhängig ist. In geringem Grade läßt sich die Resorptionsgeschwindigkeit auch pharmakologisch beeinflussen und zwar beschleunigen z.B. durch Hyaluronidase oder verzögern durch den Zusatz gefäßkontrahierender Stoffe.
2. die in der Zeiteinheit durch Abbau oder Ausscheidung entgiftete Substanzmenge. Sowohl Abbau als auch Ausscheidung sind in erster Linie von der chemischen Konstitution der Substanz abhängig. Das Molekül muß so beschaffen sein, daß es im intermediären Stoffwechsel verarbeitet werden kann.

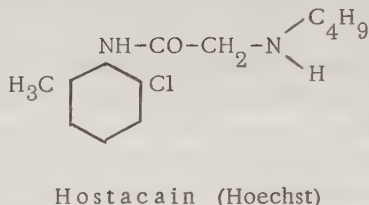
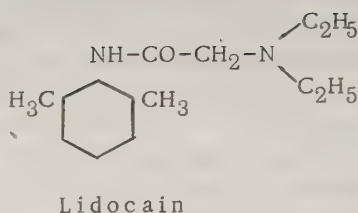
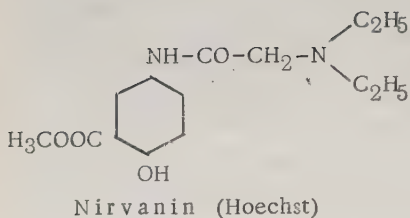
Wird ein Pharmakon zwar rasch resorbiert, aber in der Zeiteinheit ebenfalls rasch zerstört und ausgeschieden, so erreicht es im Blut und im Gewebe niemals den Schwellenwert, der erforderlich ist, um Nebenwirkungen hervorzurufen. Der Abbau einer Substanz kann bereits am Applikationsort durch Fermente erfolgen. Gelangt die Substanz in das Blut, so ist auch hier die Möglichkeit einer Entgiftung durch fermentative Spaltung gegeben. In der Hauptsache jedoch erfolgt die Entgiftung in der Leber durch Oxydation oder Reduktion, durch Entmethylierung und Paarung oder schließlich ebenfalls durch fermentative Spaltung. Als Ausscheidungsorgane dienen vor allem die Niere und der Darm.

Betrachtet man vom Standpunkt der Entgiftungsmöglichkeiten das Novocain, so muß es auch heute noch als ein ideales Lokalanästhetikum angesehen werden. Sein Abbau beginnt am Applikationsort; nach Resorption wird es auch im Blut und im Gewebe durch Esterasen in seine wenig giftigen Bestandteile p-Aminobenzoesäure und Diaethylaminoäthanol gespalten.

Aus dem Dargelegten geht hervor, daß es auf der Suche nach einem stark wirkenden und doch wenig toxischen Lokalanästhetikum immer wieder Rückschläge und Enttäuschungen gab, ja geben mußte.

Bereits vor über 50 Jahren hatten die Chemiker Einhorn und Oppenheimer (Hoechst) das Nirvanin, ein stark wirksames, relativ wenig giftiges Lokalanästhetikum, synthetisiert, das von dem Pharmakologen Heinz (Erlangen) untersucht wurde und gegenüber dem damals gebräuchlichen Cocain zahlreiche Vorzüge aufwies; trotzdem vermochte es sich nicht durchzusetzen, sodaß es durch den Siegeszug, den einige Jahre später das Novocain erlebte, wieder in Vergessenheit geriet. In den dreißiger Jahren haben Erdtmann und Löfgren Verbindungen eines dem Nirvanin ähnlichen Anilidtyps untersucht und zahlreiche Präparate hergestellt, die zum Teil beachtliche lokalanästhetische Wirkungen zeigten; 1943 wurde dann in Fortsetzung dieser Arbeiten von Löfgren das Lidocain synthetisiert, dessen lokalanästhetische Wirkung dem Novocain überlegen ist, wenn auch diese Wirkungssteigerung durch eine wesentliche Erhöhung der Toxizität erkauft wurde. Für das Lidocain ist durch Untersuchungen von Mc Mahon und Woods sichergestellt worden, daß es nicht zerlegt wird, und zwar auf Grund seiner HNCO-Bindung. Nach Graßmann ist aber eine fermentative Spaltung auch solcher Substanzen möglich, wenn bestimmte chemische Konfigurationen erfüllt sind.

Auf Grund dieser Erkenntnis wurden in den pharmazeutisch-wissenschaftlichen Laboratorien der Farbwerke Hoechst zahlreiche Substanzen - alle der Nirvaninreihe angehörig - nicht nur auf lokalanästhetische Wirkung, sondern auch auf ihre Entgiftungsgeschwindigkeit untersucht. Dabei fiel das Präparat Hoechst 13 233 auf, da es den gestellten Anforderungen entsprach. Die Substanz erhielt den Namen Hostacain und stellt das 2-n-Butylamino-essigsäure-2-methyl-6-chloranilid als Hydrochlorid dar.



Hostacain ist ein weißes, kristallinisches Pulver, dessen Schmelzpunkt 232°C beträgt; es ist in Wasser neutral löslich und wird durch Kochen in Wasser nicht zersetzt. Da Hostacain schon bei den ersten Versuchen durch seine prompte Wirkung überzeugte, wurde es einer eingehenden Prüfung unterzogen.

Wenn man ein neues Pharmakon mit lokalanästhetischer Wirkung gefunden hat, so muß man sich erst einmal darüber klar werden, welche Anforderungen an ein solches Mittel gestellt werden müssen. Die Suche nach einem idealen Lokalanästhetikum und die damit verbundenen zeitweiligen guten Ergebnisse, aber auch die Rückschläge führten dazu, daß die Forderungen immer klarer erkannt wurden und präzisiert werden konnten. So verlangte Braun als Grundforderung für ein gutes Lokalanästhetikum: Gute, ausreichend lange Anästhesie bei niedriger Konzentration, geringe Toxizität, Wasser- und Lipoid-Löslichkeit, Sterilisierbarkeit, Haltbarkeit und gute lokale und allgemeine Verträglichkeit.

Auf dem Deutschen Zahnärztetag 1951 in Hamburg präzierte Korkhaus die Forderungen, die an ein ideales Lokalanästhetikum zu stellen sind, bis ins einzelne wie folgt:

A) Biologische Forderungen:

1. Ein Lokalanästhetikum soll eine möglichst geringe Giftigkeit des Alkaloids und der vasokonstriktorischen Komponente bei ausreichender Wirkung besitzen.

2. Das Mittel muß - besonders auch für kreislaulabile Patienten - gut verträglich und reizlos sein; es darf das Gewebe nicht schädigen. Ein solches Mittel ist um so verträglicher,
 - a) je geringer die Menge des verwendeten Anästhetikums und
 - b) je geringer der Zusatz an Vasokonstringentien bemessen werden kann
 - c) je exakter die Injektionstechnik ist
 - d) je langsamer die Injektion erfolgt und schließlich
 - e) je mehr der Resorptionsablauf verzögert wird, daher der Vorteil der zweizeitigen Injektionstechnik (Schaffung eines "Blockes").
3. Das Mittel darf keine schädliche Nachwirkung (wie z.B. unerwünscht starke Gefäßerweiterung, Entzündung, Nekrose) haben und keine Nachschmerzen erzeugen. Es soll im Gegenteil wenn möglich auch noch entzündungshemmend und bakterio statisch sein.
4. Der Organismus muß das Mittel rasch entgiften können.

3) Physiologisch-pharmakologische Forderungen:

1. Eine exakte und sichere Dosierung sowohl des Alkaloids als auch des gefäßverengernden Zusatzes muß möglich sein.
2. Das Mittel muß eine gute Diffusionskraft besitzen.
3. Das Anästhetikum soll wasserlöslich, sterilisierbar und möglichst beständig sein. Fertiglösungen müssen steril sein und bleiben. Verträglichkeit mit Metallen während der Dauer der Spritzenfüllung muß vorliegen.
4. Das Mittel soll isoionisch, das heißt blutalkalisch, ferner
5. Isotonisch, das heißt dem osmotischen Druck der lebenden Zelle entsprechend, und
6. Isothermisch sein.

Kann nun das Hostacain diese Forderungen erfüllen?

Da bei der Auffindung des Hostacain in den Laboratorien der Farbwerke
zuerst nach einem Leitungsanästhetikum gesucht wurde, kam als pharmakolo-
gische Testreaktion nur eine solche Methode in Frage, die eine quantitative

Abschätzung der Wirkung als Leitungsanästhetikum gestattet. Als solche Testreaktion wurde die Prüfung am freipräparierten Froschischiadicus dekapitierter Frösche gewählt. Legt man als Maßstab für die Wirkungsstärke die Konzentration zu Grunde, so übertrifft das Hostacain das Procain um das Vierfache, wobei die Wirkung rascher eintritt, als bei Anwendung einer gleich konzentrierten Lidocainlösung (Ther und Harnisch). Verglichen mit Procain wirkte das Hostacain doppelt so schnell. Diese Schnelligkeit des Wirkungseintrittes führt Titkemeyer auf die bisher von keinem anderen Lokalanästhetikum erreichte Lipidlöslichkeit des Hostacain zurück.

Die Messung der infiltrationsanästhetischen Wirkung wurde an der Meer-schweinchenquaddel durchgeführt. Das Ergebnis zeigte, daß eine 0,1 %ige Hostacainlösung annähernd die Wirkung einer 0,5 %igen Procainlösung erreicht. Eine 0,25 %ige Hostacainlösung führt bereits zu einer wesentlich länger andauernden Anästhesie (Ther).

Nun hätte erwartet werden können, daß die Toxicität eines Lokalanästhetikum, das sich bei der Infiltrations- und Leitungsanästhesie als etwa viermal so wirksam wie Procain erwiesen hat, auch dementsprechend höher ist. Überraschenderweise stellte man jedoch fest, daß die Toxicität des Hostacain bei subcutaner Injektion sogar noch etwas geringer ist als die des Novocain.

Ther fand bei der Prüfung der Reinsubstanz an weißen Mäusen folgende Werte für die subcutane Injektion:

LD 50 Xylocain	300 mg/kg
LD 50 Novocain	500 mg/kg
LD 50 Hostacain	700 mg/kg

(LD 50 bedeutet die Dosis, die bei 50 % der Versuchstiere zum Tode führt).

Lediglich bei intravenösen Injektionen erwies sich die Toxicität des Hostacain entsprechend seiner Wirkungsstärke (Ther).

LD 50 Hostacain	35 mg/kg
LD 50 Xylocain	40 mg/kg
LD 50 Novocain	75 mg/kg.

Diese Diskrepanz zwischen Wirkung und Toxicität war nur möglich, wenn entweder die Resorption verlangsamt oder die Entgiftung stark beschleunigt

ist. Die Untersuchungen haben ergeben, daß Hostacain sehr rasch entgiftet wird; diese Tatsache wurde im Tierversuch bestätigt durch die intravenöse Hostacain-Dauertropfinfusion. Bei dieser Versuchsanordnung wurden folgende Grenzdosen, die von Kaninchen entgiftet wurden, ermittelt (nach Ther):

Pantocain	0,15 mg/kg pro Minute
Novocain	2,5 mg/kg pro Minute
Hostacain	2,5 mg/kg pro Minute.

Holler und Zimmermann kommen auf Grund ihrer Experimente, die sie mit Hostacain vornahmen, auf einen Wert von 2,0 mg/kg pro Minute.

Die chronischen Toxizitätsprüfungen ergaben ebenfalls befriedigende Resultate. Es wurden über mehrere Wochen extrem hohe Dosen an verschiedene Tierarten subcutan verabfolgt. Die Tiere zeigten übereinstimmend keine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Auch bei der anschließenden Sektion konnten weder makroskopisch noch mikroskopisch Schäden in den parenchymatösen Organen festgestellt werden.

Diese tierexperimentellen Untersuchungen über die Toxizität lassen sich nach Stüben nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Soehring hat den Versuch unternommen, die an der weißen Maus durch subcutane Injektionen ermittelte LD 50 durch Anwendung der Rubner'schen Oberflächenregel auf die beim Menschen gültigen Werte umzurechnen. Tatsächlich stimmt die von ihm für Menschen ermittelte letale Dosis gut mit einigen bei Vergiftungsfällen errechneten Daten überein. Für eine Verallgemeinerung sind jedoch nach seiner Ansicht umfangreiche Nachprüfungen an Hand zahlreicher Vergiftungsfälle erforderlich.

Auf Grund der chemischen Konstitution des Hostacain war anzunehmen, daß die Ausscheidung durch den Harn erfolge. Harnanalysen (Häußler und Ther, Bürger) ergaben, daß die applizierte Substanz als solche nicht wesentlich nachzuweisen war. Allerdings ließ sich im Harn einiger Versuchstiere bereits durch den Geruch die Anwesenheit eines aromatischen Spaltproduktes ermitteln; dieser Stoff konnte durch Ausschütteln mit Äther als Nitrat des o-Chlortoluidins identifiziert werden (Ther). Dadurch war der Nachweis erbracht, daß Hostacain im Organismus gespalten wird. Um nun den Ort der Spaltung kennen zu lernen, wurden Versuche angestellt, bei denen in vitro Hostacain mit verschiedenen Geweben zusammengebracht wurde. Dabei ließ sich eindeutig feststellen, daß Hostacain durch Leberbrei

in weit stärkerem Maße gespalten wird, als durch Nierengewebe, Blut oder Muskelbrei. Es konnte bewiesen werden, daß Hostacain seines peptid-ähnlichen Aufbaues (CONH-Gruppe) zufolge in der Leber bei einem pH-Wert von 7,3 (blutalkalisch) durch Peptidasen rasch einer fermentativen Spaltung in 2-Amino-3-chlor-toluol und n-Butylaminoessigsäure unterliegt (Häußler und Ther). Die Spaltungsgeschwindigkeit wurde an Hand der freiwerdenden Säure durch Titration gemessen. Den Angriffspunkt für die Zerlegung stellen nach Hattemer das freie H der Aminogruppe und das Cl dar. Die rasche Entgiftung des Hostacain in der Leber bietet den Vorteil, daß bei subcutaner Injektion, die eine langsame Resorption garantiert, die Gefahr einer allgemeinen Vergiftung wesentlich geringer ist. Da die Entgiftung fern vom Applikationsort erfolgt, bleibt die lokale Anästhesie am Injektionsort vollkommen unbeeinflusst.

Ther erwähnt ferner noch, daß Hostacain am isolierten Vorhofpräparat in einer Verdünnung 1 : 200 000 negativ chronotrop und negativ inotrop wirkt. Es erfolge jedoch auch bei höheren Dosen keine bleibende Herzschädigung; wurde das Hostacain ausgewaschen, so erholte sich das Präparat spontan.

Um das Verhalten des Blutdruckes bei einer Hostacainvergiftung zu studieren, wurden narkotisierten Kaninchen verschieden hohen Dosen intravenös injiziert. Selbst 3 mg/kg i.v. führten noch zu keiner wesentlichen Veränderung des Blutdruckes. Erst 9 mg/kg bewirkten einen Blutdruckabsturz, der jedoch nur kurze Zeit anhielt.

Wie schon ausgeführt, legen Korkhaus und andere besonderen Wert auf Isoionie, Isotonie und Isothermie eines lokalanästhetischen Pharmakon. Während letztere selbst hergestellt werden muß, hat der Praktiker auf die beiden anderen Faktoren keinen Einfluß, solange er sich der Ampullenlösung bedient.

Die synthetischen Lokalanästhetika sind als Basen wasserunlöslich, weshalb die Lösungen immer aus den gut wasserlöslichen Salzen dieser Basen hergestellt werden. Da aber im Gewebe nach Harnisch nur die freie Base nervenwirksam wird, muß das Salz erst wieder in die freie Base umgewandelt werden, um lokalanästhetische Effekte zu bewirken. Je weniger weit nun die ursprüngliche Lösung vom Neutralpunkt entfernt ist, um so rascher entsteht im Gewebe die freie Base und um so schneller wirksam wird das Lokalanästhetikum.

v. Gaza und Brandy klärten in eingehenden Untersuchungen den Zusammenhang zwischen pH-Wert und Schmerzempfindung. In Selbstversuchen konnten sie zeigen, daß bei Injektionslösungen mit einem pH-Wert unter 7,2 Schmerzen auftraten, die um so stärker empfunden wurden, je mehr der pH-Wert zur sauren Seite absank.

Auf diesen Untersuchungen fußend, fordert auch Guido Fischer in seinen Veröffentlichungen eine möglichst neutrale Lösung mit dem Hinweis, die Verwendung von sauren Lösungen könne zu schweren Reizerscheinungen, ja unter Umständen lokalen Gewebsnekrosen führen, was allerdings von Schubert bezweifelt wird.

Die Herstellung einer blutalkalischen Anästhesielösung ist an sich nicht schwierig. Sie wird jedoch dann problematisch, wenn man Ampullenlösungen verwendet, da alle Vasokonstringentien, die wir zur Steuerung der Resorptionsgeschwindigkeit den Lokalanästhetica zufügen müssen, nur in saurem Milieu längere Zeit haltbar sind. (Sinn und Zweck der vasokonstriktorischen Zusätze werden später noch eingehend besprochen.) Aus diesem Grunde weisen Grothegut, Heuser, Holler und andere immer wieder auf die Vorteile der selbstzubereiteten frischen Injektionslösung hin.

Holler konnte nachweisen, daß leicht saurer Lokalanästhetika in spätestens 45 Minuten durch die Alkalireserve des Gewebes aufgepuffert werden, wenn man gesundes und nicht durch Entzündungen oder operatives Trauma in seiner Reaktionsfähigkeit beeinflusstes Gewebe voraussetzt. Bei Verwendung des 1-Noradrenalins als gefäßverengerndes Mittel in einer Zugabe von 1 : 10 000 wird die Aufpufferungszeit auf durchschnittlich 120 - 130 Minuten verlängert, während sie bei Suprareninzusatz 1 : 40 000 über 200 Minuten in Anspruch nimmt (Holler).

Schubert fordert für die konservierende Behandlung zumindest blutalkalische Lokalanästhetika, da die gesunde Pulpa alkalisch ist und durch eine mehr oder minder sauren Anästhesielösung in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächt werden könne.

Wenn der pH-Wert des Hostacain - sowohl mit Suprarenin - als auch mit Arterenolzusatz - mit 6,2 bis 6,5 angegeben wird (Harnisch, Nocke, Schubert), so muß dies als besonders günstig angesehen werden, da dieser Wert von anderen gebräuchlichen Lokalanästhetika auch nicht annähernd erreicht wird. Harnisch betont, daß dieser Wert durch längere Lagerung nicht beeinträchtigt werde.

Die Gegebenheit, daß hypotonische Lösungen eine Quellung, hypertotonische eine Schrumpfung der Zellen verursachen, macht es erklärlich, daß eine lokalanästhetische Lösung isotonisch sein muß. Ihr Lösungsdruck muß dem osmotischen Druck der lebenden Zelle entsprechen, denn nur so ist die Gewähr gegeben, daß das Lokalanästhetikum die Gewebszellen durchdringt, ohne sie zu schädigen. In der einschlägigen Literatur waren leider keine Angaben über die Isotonie des Hostacain zu finden.

In neueren Arbeiten wird der bakteriestatischen Wirkung der Lokalanästhetika erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt (Hirsch, Holler). Deshalb untersuchte Lammers im Hygienischen Institut der Universität Mainz, sowie Bürger und Rolly die antibakterielle Wirkung des Hostacain. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß Hostacain deutliche bakteriestatische und fungistatische Eigenschaften besitze, die sogar diejenigen anderer Präparate übertreffen. Dieser keimhemmende Effekt ist für die in Flaschenpackungen enthaltenen Restlösungen von Bedeutung. Dank der bakteriestatischen Wirkung von Hostacain kann daher auf antibakterielle Zusätze verzichtet werden.

Harnisch konnte außerdem nachweisen, daß Hostacain keinen Einfluß auf die Beständigkeit wassergelösten Penicillins ausübt; eine Kombination von Hostacain und Penicillin könne daher bei der örtlichen Betäubung ohne Bedenken vorgenommen werden.

Die lokale Gewebsverträglichkeit des Hostacain wurde am Kaninchenohr geprüft (Schubert, Thiemann). Es konnte eine ganz geringe Rötung beobachtet werden, die wahrscheinlich auf einer geringfügigen Gefäßerweiterung beruht, wie sie bei allen Lokalanästhetika festgestellt werden kann.

Ein besonderes Problem der Lokalanästhesie stellt der unerläßliche Zusatz vasokonstriktorischer Substanzen dar. Die Notwendigkeit dieser Zusätze ergibt sich aus der Tatsache, daß die meisten anästhesierenden Stoffe - so auch Hostacain - isoliert angewandt, eine vasodilatatorische Wirkung entfalten (Holler), wodurch Resorptionsgeschwindigkeit und damit Wirkungsdauer und Toxizität in ungünstiger Weise beeinflußt werden. Der Zusatz resorptionshemmender - also vasokonstriktorischer - Substanzen erhöht den Wirkungseffekt des Anästhetikums am Orte der Applikation und erlaubt die Verwendung geringerer Dosen der anästhesierenden Flüssigkeit. Außerdem wird bei der Infiltrationsanästhesie durch den gefäßkontrahierenden Zusatz eine bei der Operation sehr willkommene Anämie erzeugt.

Es ist das unbestreitbare Verdienst Brauns, das 1904 von Stolz in den Forschungslaboratorien der Farbwerke Hoechst synthetisierte Suprarenin (1-Adrenalin) in die Lokalanästhesie eingeführt zu haben, indem er das Kombinationspräparat Novocain - Suprarenin schuf. Nun vereinigt das vielfach verwandte Suprarenin alle Eigenschaften in sich, die von Vasokonstringentien gefordert werden müssen. In geringer Dosierung bewirkt es eine wesentliche Verlängerung des lokalanästhetischen Effektes und schafft zugleich in kürzester Zeit eine starke, lang anhaltende Anämie, die eine gute Übersicht über das Operationsfeld gestattet.

Diese guten Eigenschaften des Suprarenin werden aber leider von einer Reihe ungünstiger Nebenwirkungen überschattet, wodurch sein Anwendungsbereich eingeschränkt wird, ja in manchen Fällen sogar kontraindiziert ist. Der größte Nachteil ist wohl darin zu erblicken, daß man bei der Kombination eines Lokalanästhetikum mit Suprarenin mit einer Giftigkeitssteigerung beider Substanzen rechnen muß, wenn ein rascher Übergang der beiden Stoffe in den Kreislauf erfolgt, besonders bei zufälligem Einstechen in eine Vene, was nach Eichholtz auch geübten Spezialisten nicht selten passiert. Ferner bewirkt Suprarenin zentrale Reizwirkungen - neueren Untersuchungen zufolge durch Gegenregulationen des Parasympathikus zu erklären (Rosenthal) -, Tachykardie, Herzbeschwerden, Blutdruck- und Stoffwechselsteigerung, Ver-
mehrung des Blutzuckers, sowie Änderungen des Blutes in chemischer und histologischer Hinsicht (Holler). Nicht selten werden nach Applikation suprareninhaltiger Lokalanästhetika Ohnmachten und Kollapszustände beobachtet, was besonders für vasolabile und kreislaufgeschwächte Patienten zutrifft.

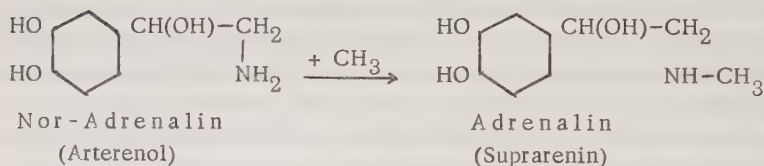
Da diese Nachteile führten dazu, sich nach anderen Vasokonstringentien umzusehen; diesem Umstand verdanken Corbasil und andere Zusätze ihre Entstehung, wobei aber nie die positiven Eigenschaften des Suprarenin als Vasokonstriktor erreicht wurden.

Lange Zeit war man der Ansicht, Adrenalin sei das einzige Hormon des Nebennierenmarkes, das den Blutdruck und den Sympathikus tonisiere, bis Credner, Holtz und Kroneberg 1947 eine neue körpereigene Substanz im Harn fanden, die sich im Laufe der Untersuchungen als das Nor-Adrenalin identifizieren ließ, ein Nebennieren- und Sympathikushormon, das bereits 1904 von Stolz als Arterenol synthetisiert worden war. Chemisch und pharmakologisch dem Adrenalin verwandt, erfüllte es annähernd die bei der Lokalanästhesie an das Suprarenin gestellten Forderungen, ohne dessen unannehme Begleiterscheinungen aufzuweisen, weshalb es nach kritischen Un-

tersuchungen Eingang in die Lokalanästhesie fand.

Da der moderne Praktiker die Lokalanästhesie von Fall zu Fall individuell abstimmen soll, und die Wahl des Vasokonstringens einen wichtigen Faktor in der täglichen Sprechstunde darstellt, muß auch der Zahnarzt über die Physiologie und Wirkung des gefäßverengernden Zusatzes Bescheid wissen.

Nor-Adrenalin (Arterenol) stellt chemisch gesehen das nicht methylierte Homologen des Adrenalin dar.



Im Organismus sind beide Stoffe in der optisch aktiven l-Form vorhanden, die bei Arterenol nach Holtz 40 mal wirksamer ist als das d-Arterenol. Sowohl Adrenalin als auch Arterenol wurden im Nebennierenextrakt des Menschen nachgewiesen, letzteres bis zu 27 % (Euler, Holtz, Schümann).

Die physiologische Bedeutung des Nor-Adrenalin liegt nach Holtz nicht so sehr in seiner Eigenschaft als Hormon des Nebennierenmarkes, sondern vor allem in seiner Überträgerfunktion sympathischer Nervenwirkungen. Die Forschung der letzten Jahre hat zu der Erkenntnis geführt, daß an den Endigungen dieser Nerven sowohl in der Gefäßwand als auch in der gesamten Peripherie des Sympathikus Nor-Adrenalin als chemischer Überträger der Erregung frei wird. Holtz bezeichnet deshalb das Nor-Adrenalin als "Sympathikusstoff" - Sympathin - und nennt die Wirkungen der sympathischen Nerven nicht "adrenergisch", sondern "nor-adrenergisch" oder - von Arterenol abgeleitet - "arterenergisch". Ferner nimmt er an, die sogenannte Ruhesekretion des Nebennierenmarkes, die hauptsächlich aus Nor-Adrenalin besteht, habe die Aufgabe, die in den sympathischen Innervationsgebieten einem erhöhten Verbrauch unterliegenden Wirkstoffdepots vom Blute her zu speisen und aufzufüllen.

Welche Wirkung bleibt nun noch für das Adrenalin übrig? Holtz betont, daß der Wirkungsbereich des Adrenalin bislang überschätzt wurde. Cannon schreibt dem Adrenalin "Notfallsfunktionen" zu. Wenn z.B. durch erhöhte Muskelleistung das Zuckerzentrum am Boden des vierten Ventrikels oder auch bestimmte hypothalamische Zentren gereizt werden, so werden die Nebennieren durch Vermittlung der nn. splanchnici zu erhöhter Adrenalinausschüttung angeregt. Durch diese Erhöhung des Adrenalinspiegels im Blut steigt der Blutzuckerwert an, sodaß der Organismus zu Höchstleistungen fähig ist. Holtz weist aber darauf hin, daß das Adrenalin nicht nur "Notfallsfunktionen" erfülle, sondern jede erhöhte Beanspruchung und Regulationsleistung bewirke eine Adrenalinmobilisierung.

Das "sympathiko-adrenale" System bedient sich zur Ausübung seiner Funktion also zweier Wirkstoffe; Adrenalin, der eigentliche "adrenale" Wirkstoff, gelangt als Hormon hämatogen zur Wirkung, während das Nor-Adrenalin, der Sympathikusstoff, den chemischen Vermittler lokalisierter Nervenwirkungen im Bereiche der sympathischen Terminalinnervation darstellt. Die Zweckmäßigkeit der Bereitstellung zweier Wirkstoffe durch den Organismus wird verständlich, wenn man die Pharmakologie der beiden Substanzen betrachtet, wobei hier nur die Wirkungen besprochen werden sollen, die der Zahnarzt bei der Verwendung von Suprarenin und Arterenol als Vasokonstringens beachten muß.

Adrenalin löst am Herzen eine Tachykardie aus, wogegen durch Arterenol eine Bradykardie hervorgerufen wird. Kroneberg und Rönicke vertreten die Auffassung, Arterenol sei auch ein Accelerans-Stoff; die pulsbeschleunigende Wirkung werde am Herzen aber abgeschwächt und durch den Vagus überdeckt. Wird der Vagus seinerseits durch Prämedikation von Atropin genommen, so trete die beschleunigende Wirkung des Arterenol deutlich zu Tage. Die Bradykardie sei zu erklären durch eine zentralreflektorische Vagotonuserhöhung des Herzens im Sinne des bekannten Bezold - Jarisch - Reflexes. Demgegenüber erwähnt Euler, die Bradykardie beruhe auf einer Drucksteigerung und Reizung der Dehnungsreceptoren im Sinus caroticus.

Adrenalin wie auch Arterenol bewirken bei subcutaner oder intravenöser Applikation eine Blutdrucksteigerung. Die Erhöhung des systolischen Blutdruckes durch Adrenalin wird nach der Nomenklatur Wezlers als Elastizitäts - Minutenvolumen - Hochdruck bezeichnet, ausgelöst durch die Steigerung des Minutenvolumens bei gleichzeitiger Tachykardie. Als Zeichen der Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes der Gefäße nach Adrenalingaben

wird das Absinken des diastolischen Blutdruckwertes gedeutet (Kroneberg). Dadurch erfährt die Blutdruckamplitude eine Vergrößerung.

Bei Arterenolgaben haben Holtz und andere eine Zunahme des gesamten peripheren Widerstandes festgestellt. Systolischer, wie auch diastolischer Blutdruck steigen an, die Blutdruckamplitude verändert sich also nicht. Das Minutenvolumen wird nach neueren amerikanischen Forschungen eher verkleinert als vergrößert. Arterenol löst also einen Widerstandshochdruck aus, die Arbeit des Herzens wird ökonomischer.

Möller und Koppermann machen auf die Wichtigkeit der vegetativen Ausgangslage für die Beantwortung von Reizen aufmerksam, wobei sie auf das Ausgangswertgesetz von Wilder verweisen: "Je höher der vor der Einwirkung vorhandene Erregungs- bzw. Tätigkeitszustand, desto geringer die fördernde und desto stärker die hemmende Wirkung." Sie kommen zu der Folgerung, daß beim essentiellen Hypertoniker (roter Hochdruck) grundsätzlich eine geringere Blutdrucksteigerung auftritt, als beim Normotoniker. Beim renalen Hypertoniker (blasser Hochdruck) beobachteten sie nach Arterenolgaben Erscheinungen, die einer Adrenalinwirkung entsprachen: Absinken des peripheren Gesamtwiderstandes, Tachykardie und Anstieg des Herzminutenvolumens. Euler hebt in diesem Zusammenhang hervor, daß Hypotoniker auf Arterenol mit erheblich stärkerer Blutdrucksteigerung antworten als Normotoniker, was ja auch in therapeutischer Hinsicht ausgenutzt wird.

Der unterschiedlichen Beeinflussung des peripheren Widerstandes - Verminderung durch Adrenalin, Erhöhung durch Arterenol - muß eine verschiedene Gefäßwirkung zu Grunde liegen. Arterenol verursacht durch seine arterenergische, periphere Wirkung eine reine Vasokonstriktion, mit Ausnahme der Coronargefäße, die wie bei Adrenalin erweitert werden. Bei kleinen Adrenalingaben überwiegt die Vasodilatation (Jarisch, Rein). Die Haut- und Schleimhautgefäße werden zwar verengert, dafür wirkt es aber vor allem im Gebiet der Muskelgefäße erweiternd. Dieser Unterschied ist in der Physiologie begründet. Adrenalin und Arterenol wirken an sich vasokonstriktorisch, auch an den Gefäßen der quergestreiften Muskulatur. Im Gegensatz zu Arterenol haben aber Adrenalinmengen, die für die Gefäße noch als unerschwellig zu bezeichnen sind, schon glykogenolytische Wirkung, das heißt, sie veranlassen den Abbau von Muskelglykogen zu Milchsäure. Diese Milchsäure wirkt aber gefäßerweiternd und überlagert auch bei Anwesenheit höherer Adrenalindosen die diesem an sich zukommende gefäßverengernde "Eigenwirkung". So wird auch verständlich, daß beide Sympathikusstoffe die Gefäße der Haut

verengern, Adrenalin nach Holtz sogar stärker als Arterenol, da die glykolytische Stoffwechselwirkung des Adrenalin sich in der Haut aus Mangel an Glykogen nicht betätigen kann. Es ist eine allgemein gültige Regel, daß Arterenol verglichen mit Adrenalin der stärker gefäßverengernde Stoff ist (Krause), abgesehen von der Wirkung an den Haut- und Schleimhautgefäßen. Interessant ist aber die Erfahrungstatsache, daß Arterenol als vaso-konstriktorischer Zusatz der Lokalanästhetika nur halb so wirksam ist wie Suprarenin, und zwar auch in den tieferen Gewebsschichten. Dies kann nur dadurch erklärt werden, daß der Organismus den Weg unserer Applikation als unphysiologisch betrachtet, da unter physiologischen Verhältnissen Arterenol nur an den sympathischen Nervenendigungen, das heißt im engsten Kontakt mit dem reagierenden Substrat, zur Wirkung gelangt.

Adrenalin stellt den Prototyp eines Stoffwechselhormons dar. Es bewirkt nicht nur eine Erhöhung des Kohlehydratstoffwechsels im Sinne einer Blutzuckererhöhung, sondern daneben und unabhängig davon beeinflusst es auch den Gesamtstoffwechsel, sodaß der Grundumsatz nach Adrenalingaben erhöht ist. Die hyperglykämische und grundumsatzsteigernde Wirkung des Arterenol ist nach Schümann, Kroneberg und Roenicke wesentlich geringer. Holtz gibt an, Adrenalin sei dem Arterenol in der blutzuckererhöhenden Wirkung zehnmal überlegen, Holler betont, der Grundumsatz werde nach Arterenol nur um 2 - 17 % erhöht (Adrenalin 30 - 60 %).

Im Hinblick auf die Lokalanästhesie kann zusammenfassend gesagt werden, daß das Arterenol als Vasokonstringens einen wesentlichen Fortschritt darstellt. Es ist nur halb so toxisch wie Adrenalin (Keil) und resistenter gegenüber Oxydation (Harnisch). Adrenalin macht unangenehm empfundene Tachykardien, die die psychische Alteration des Herz- und Kreislaufsystems, die wir bei zahnärztlich-operativen Eingriffen an sich schon vorfinden, noch unterstreicht. Dagegen wirkt das Arterenol mit seinem pulsfrequenzsenkenden Effekt und durch Herabsetzung der Herzarbeit beruhigend und angenehm auf den Patienten. Komplikationen am kranken Herzen sind nicht mehr zu befürchten, da bei Pulsverlangsamung und Coronargefäßweiterung der Stoffwechsel des Herzens kaum beeinträchtigt wird. Auch bei Diabetikern und Basedow-Kranken kann es angewendet werden, da Grundumsatz und Blutzuckerwerte nicht nennenswert erhöht werden.

Für die Verwendung des Arterenol als Vasokonstringens in der Lokalanästhesie gibt Wick als Indikation an: Herzfehler, Hypertonie, Hypotonie, Diabetes, vegetative Dystonie und Basedow. Vorsicht sei jedoch bei renaler Hypertonie und fortgeschrittener Arteriosklerose geboten.

Zur praktischen Anwendung des Hostacain wurde uns von den Farbwerken Hoechst das Präparat Hostacain "spezial" plus 2 mg% Suprarenin und Hostacain "spezial" plus 4 mg% Arterenol zur Verfügung gestellt.

Bei Hostacain "spezial" handelt es sich um eine Kombination von Novocain-Phosphat (1 %) und Hostacain-Phosphat (2 %). Die letztgenannte Substanz stellt den Hauptträger der anästhesierenden Wirkung dar, der Zusatz von Novocain-Phosphat ergänzt den Wirkungsablauf hinsichtlich Tiefe und Dauer der Anästhesie. Diese Effekte der anästhetischen Mischung entstehen mutmaßlich durch verschiedene Affinität der anästhesierenden Substanzen zu den sensibel-vegetativen und spinalen Nervenfasern.

Während die bisher übliche Handelsform des Hostacain das Hydrochlorid war, liegt im Hostacain "spezial" das primäre Phosphat desselben vor. Klinische Beobachtungen ließen nämlich erkennen, daß verschiedene Salze des Hostacain die lokale Suprareninwirkung unterschiedlich beeinflussen (Dietrich). So konnte einer alten Forderung Fischers entsprochen werden, den Suprarenin Gehalt bei der Hostacain - Novocain - Phosphat - Kombination auf 2 mg% herabzusetzen, ohne daß die sehr guten anästhesierenden Eigenschaften an Wirkung verlieren.

Es wurde von uns Hostacain "spezial" in 203 Fällen angewendet; 134 Injektionen zur Erzielung der terminalen Anästhesie und 69 Injektionen zur Erzielung einer Leitungsblockade am foramen mandibulare bzw. tuber maxillare. 125 Injektionen wurden mit Arterenolzusatz unter Verwendung der Carpulenspritze, 78 Injektionen mit Suprareninzusatz unter Verwendung der Rekordspritze ausgeführt.

Die Eingriffe gliedern sich wie folgt:

1. Extraktionen	102
darunter mit Hostacain "spezial"-Suprarenin	30
mit Hostacain "spezial"-Arterenol	72
2. Operationen (Aufklappungen, Meißelungen, Wurzelspitzenresektionen)	21
darunter mit Hostacain "spezial"-Suprarenin	15
mit Hostacain "spezial"-Arterenol	6
3. Kavitätenpräparationen und Beschleifen vitaler Zähne	56
darunter mit Hostacain "spezial"-Suprarenin	33
mit Hostacain "spezial"-Arterenol	23

4. Vitalexstirpationen bzw. Entfernung einer
Restpulpa
alle mit Hostacain "spezial"-Arterenol

24

Da die Wirkung eines Lokalanästhetikums nach Walter davon abhängig ist, wie es appliziert wird, richteten wir unser besonderes Augenmerk unter anderem auf die Injektionstechnik. Zur Erzielung der terminalen Plexusanästhesie, zumeist im Oberkiefer und in der unteren Frontzahngegend, wurde buccal stets an der Grenze zwischen beweglicher und unbeweglicher Schleimhaut injiziert, und zwar so, daß die Nadel horizontal, das heißt parallel zum Alveolarkamm gerichtet war. Die fest mit der Unterlage verwachsene Gingiva propria gibt die Gewähr dafür, daß sich das Anästhetikum in der Hauptsache wurzelspitzenwärts ausbreitet. Lediglich im Eckzahnbereich wurde näher der Umschlagsfalte injiziert. Die Injektionsflüssigkeit wurde unter gleichmäßig geringem Druck in das lockere Bindegewebe abgegeben, nachdem wir uns bei Verwendung der Record-Spritze durch Aspiration vergewissert hatten, daß die Nadelspitze in keinem Gefäßlumen lag. Das Tempo der buccalen Einspritzung wurde so langsam gewählt, daß für einen ccm ca. eine halbe Minute benötigt wurde. In allen chirurgischen Fällen wurde die buccale Injektion durch eine zweite palatinale ergänzt, wobei das Tempo der Einspritzung gegenüber buccal noch wesentlich verringert wurde. Falls die palatinale Applikation nicht am foramen incisivum oder am foramen palatinum majus vorgenommen wurde, setzten wir das Injektionsdepot in die Gegend der Wurzelspitze, wobei die Nadel senkrecht zum Kiefer gehalten wurde. Das palatinale Knochentegument ist seiner anatomischen Beschaffenheit wegen bei der Injektion besonders gefährdet. Um keine Nekrosen zu erzeugen, darf das Anästhetikum weder subperiostal, noch in die Weichteildecke gespritzt werden.

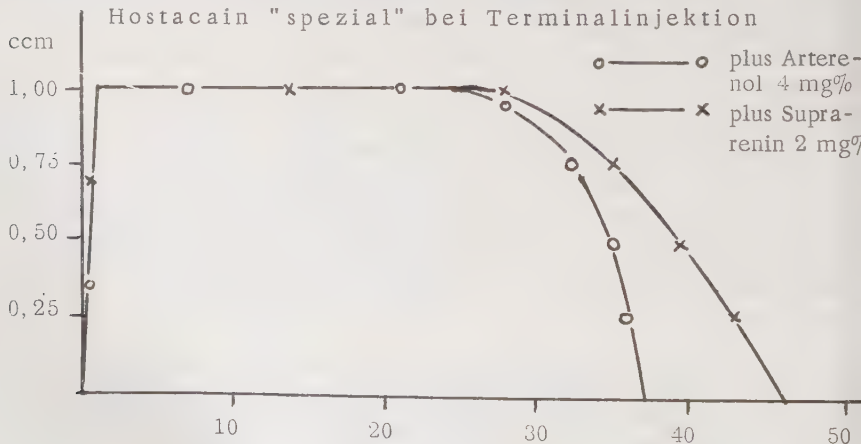
Zu Beginn der Erprobung des Hostacain "spezial" wurde buccal 1,5 ccm, palatinal 0,3 bis 0,5 ccm der Injektionsflüssigkeit abgegeben. Im Laufe der Zeit wurde diese Dosis bis zu 0,6 ccm buccal und 0,1 bis 0,2 ccm palatinal herabgesetzt. Trotzdem war eine ausreichende Anästhesie zu erzielen, allerdings nur bei kurzdauernden Eingriffen, wie Extraktionen, da die Dauer der Anästhesie ja auch von der applizierten Menge des Präparates abhängt.

Bei der terminalen Plexusanästhesie war der Wirkungseintritt sehr rasch. Über 50 % der Patienten verspürten bereits während der Injektion eine anästhesierende Wirkung, was ohne besondere Prüfung an Zähnen, die durch Pulpitiden

stark schmerzten, festgestellt werden konnte. Um uns über die eingetretene Anästhesie Klarheit zu verschaffen, wurde mit einer spitzen Sonde in die Gingiva am Zahnhals eingestochen. Wir bezeichneten die Anästhesie dann als befriedigend, wenn der Patient auf die Frage, ob das Instrument spitz oder stumpf sei, antwortete, nur einen stumpfen Druck zu verspüren. Daß zu diesem Zeitpunkt tatsächlich bereits eine vollständige Anästhesie vorlag, bewies die im Sinne der Extraktionsvorbereitung vorgenommene Ablösung der Gingiva mit dem Beinschen Hebel, die die Patienten nicht mehr als Schmerz empfanden. Maximal tiefe Anästhesie konnte bei terminaler Umspritzung im Durchschnitt nach 75 Sekunden registriert werden, wobei die Einzelwerte des Anästhesieeintritts zwischen 30 und 95 Sekunden schwanken.

Neben der Menge der applizierten Substanz ist für die Dauer der terminalen Plexusanästhesie der gefäßkontrahierende Zusatz von ausschlaggebender Bedeutung. Wie erwähnt, ist im Hostacain "spezial" Suprarenin in einer Konzentration von 2 mg% bzw. Arterenol in einer Konzentration von 4 mg% enthalten. Über die Wirkung der Vasokonstringentien wurde bereits eingehend berichtet. Wie erwartet erwies sich das Hostacain "spezial" mit Suprareninzusatz dem gleichen Präparat mit Arterenolzusatz in der Wirkungsdauer überlegen. Die Mittelwerte bei der Plexusanästhesie lagen nach Applikation von 1,0 ccm buccal und 0,3 ccm palatinal für Hostacain "spezial" mit 2 mg% Suprareninzusatz bei 46 Minuten, für Hostacain "spezial" mit 4 mg% Arterenolzusatz bei 37 Minuten.

Tab. 1 Eintritt und Dauer der Anästhesie des Hostacain "spezial" bei Terminalinjektion



Gärtner gibt für Hostacain "spezial" mit Suprareninzusatz eine Wirkungs-dauer von 50 - 60 Minuten ein, während Walter nur 40 Minuten lang volle Anästhesie feststellen konnte. Für das Präparat mit Arterenolzusatz konnte Walter eine volle Wirkung von 35 Minuten, Herget eine solche von nur 20 - 30 Minuten registrieren.

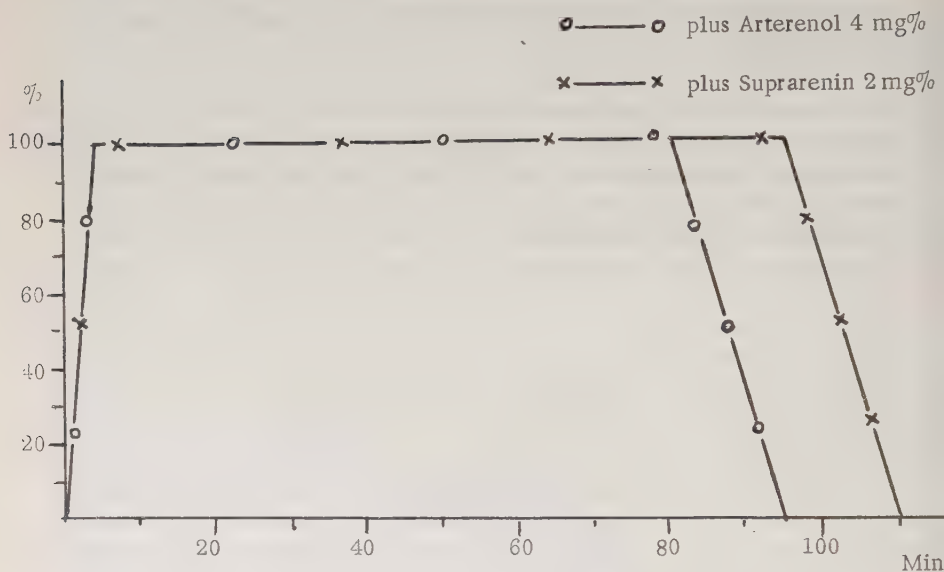
Die Leitungsanästhesie am foramen mandibulare wurde von uns nach der von Kranz angegebenen Methode durchgeführt. Bei weit geöffnetem Mund kann das trigonum retromolare auch ohne Palpation deutlich erkannt werden. Wir führten die Nadel 1 cm oberhalb und parallel der molaren Kaufläche des Unterkiefers gleich zu Beginn von der Eckzahngegend der contralateralen Seite kommend in die Mundhöhle ein. Wenn man genügend weit medial einsticht, so trifft man in ca. zwei cm Tiefe direkt auf den Sulcus mandibulae.

Zur Unterbrechung der Leitfähigkeit des n. mandibularis am foramen mandibulare benutzten wir anfangs 1,8 ccm Hostacain "spezial", wovon 0,2 ccm zur Betäubung des n. lingualis und 0,3 ccm zur Ausschaltung des n. buccalis verwendet wurden. Auch hier reduzierten wir die Menge der injizierten Substanz im Laufe der Testung mit dem Ergebnis, daß 1,0 ccm Hostacain "spezial" abzüglich 0,2 ccm für den n. lingualis zur Erzielung einer befriedigenden Anästhesie völlig ausreichen.

Wenn schon der frühzeitige Wirkungseintritt bei der terminalen Plexusanästhesie überraschte, so übertraf er alle Erwartungen bei der Leitungsanästhesie am foramen mandibulare. Die ersten Anzeichen einer einsetzenden Betäubung wurden auf Befragen schon 40 Sekunden nach erfolgter Injektion geäußert. Die volle Anästhesie war bei 80 % der Patienten bereits nach 3 1/2 Minuten erreicht, wobei als Minimum 90 Sekunden ermittelt wurden. Erstaunlich war die Tatsache, daß sich die Anästhesie in den meisten Fällen über den Eckzahn bis in die Gegend der Incisivi erstreckte.

Die Beurteilung der Dauer der Leitungsanästhesie nach Hostacain "spezial" ist schwierig, da man sich auf die subjektiven Angaben der Patienten verlassen muß. Die Patienten wurden gebeten, sich den Zeitpunkt zu merken, bei dem das Gefühl der tauben Lippe nachlasse. Trotzdem konnten nur 65 % der Patienten exakte Angaben machen. Als Mittelwert für die Dauer der Leitungsanästhesie bei Verwendung von Hostacain "spezial" darf 95 - 110 Minuten angenommen werden.

Tab. 2 Eintritt und Dauer der Anästhesie des
Hostacain "spezial" bei Leitungsanästhesie



In der ambulanten Praxis können fast alle Eingriffe in den angegebenen Zeiten durchgeführt werden. Da Hostacain "spezial" dank seiner großen Entgiftungsgeschwindigkeit keiner Kumulation unterliegt, kann bei allen länger dauernden Operationen in der zahnärztlichen Sprechstunde bedenkenlich die gleiche Menge nochmals injiziert werden.

Die kurze Wirkungsdauer läßt ableiten, daß die normale Ausgangslage des Gewebes relativ rasch wiederhergestellt wird, was im Sinne des komplikationslosen postoperativen Heilungsverlaufes nur positiv gewertet werden kann. Von den meisten Patienten wurde das schnelle Abklingen des Taubheitsgefühles an der Unterlippe nach Leitungsanästhesie am foramen mandibulare als sehr angenehm empfunden. Immenkamp weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß durch lang wirkende Leitungsanästhesien - wie sie nach Blockade mit Lidocainpräparaten gelegentlich beobachtet werden - vornehmlich bei Kindern durch Aufbeißen auf die empfindungslose Unterlippe häßliche Läsionen gesetzt werden können. Dieser Gefahr ist man bei Verwendung des Hostacain "spezial" nicht ausgesetzt.

Die Anästhesietiefe des Hostacain "spezial" ist sehr ausgeprägt. Stüben konnte durch tierexperimentelle Versuche beweisen, daß Hostacain "spezial" selbst der 4 %igen Novocainlösung in der Wirkungstiefe um 30 % überlegen ist. Es lassen sich diese Ergebnisse klinisch voll bestätigen. Die Anästhesietiefe befriedigte in allen Fällen. Besonders deutlich wurde dies bei Vitalexstirpationen im Oberkiefer. Nach einem lokalen, submucösen Depot von 1,0 (!) ccm Hostacain "spezial" auf der buccalen Seite konnte sofort mit der Trepanation begonnen werden. Die Exstirpation der Pulpa konnte ohne jede Schmerzempfindung durchgeführt werden. Bei Extraktionen gelang nach Injektion von 1,3 ccm buccal und 0,3 ccm palatinal auch die schmerzlose Entfernung des mesialen und distalen Nachbarzahnes, ohne daß diese durch eine zusätzliche Injektion anästhesiert worden waren. Auch die Extraktion stark periodontitischer Zähne, die bekanntlich besonders hohe Ansprüche an ein Lokalanästhetikum stellt, war in jedem Fall schmerzlos möglich, allerdings injizierten wir hierbei nie weniger als 1,5 ccm Hostacain "spezial". Besonders eindrucksvoll war ein Fall mit einer Vitalexstirpation am linken oberen Eckzahn. Da der Patient angab, bisher habe bei ihm noch nie eine Injektion zu vollem Erfolg geführt, war er nur mit Mühe von seinem Wunsch nach einer Narkose abzubringen. Durch Injektion einer Zylinderampulle Hostacain "spezial" mit Arterenolzusatz gelang eine völlig schmerzlose Exstirpation der Pulpa, sodaß sich der anfangs sehr skeptische Patient nach dem Eingriff spontan äußerte, auch nicht die geringste Kleinigkeit gespürt zu haben.

Die anämisierende Wirkung ist bei Hostacain "spezial" mit Suprareninzusatz ausgeprägter, als bei Verwendung des Arterenolzusatzes. Für Apektomien mit retrograder Abfüllung des Wurzelkanales muß unseres Erachtens die durch Arterenol als Vasokonstringens verursachte Anämie als unzureichend betrachtet werden, da bei diesen Eingriffen besonders "trocken" gearbeitet werden muß. Für einfache Extraktionen haben wir grundsätzlich Hostacain "spezial" mit Arterenol verwendet, da ein rasches Vollbluten der Alveole für einen komplikationslosen Heilungsverlauf nur erwünscht ist. Zu postoperativen Blutungen ist es dabei nicht gekommen. Auch für pulpenchirurgische Eingriffe haben wir die Arterenolkombination vorgezogen, da diesem Präparat die nachfolgende reaktive Hyperämie fehlt, die der konstringierenden Suprareninwirkung folgt. Für größere Eingriffe, die an Patienten durchgeführt wurden, bei denen der Suprareninzusatz als kontraindiziert anzusehen war, wendeten wir die Zwei-Phasen-Injektion nach Heuser an. Die erste Injektion wurde mit Arterenolzusatz gegeben, fünf Minuten später spritzten wir Hostacain

"spezial" mit Suprarenin nach. Durch dieses potenzierte Verfahren wurde die Anästhesiedauer bei optimaler Anämie auf über eine Stunde verlängert, sodaß der erforderliche Eingriff in einem blutleeren und damit übersichtlichen Operationsfeld ausgeführt werden konnte. Bei dieser Methode werden durch die primäre - arterenolbedingte - Vasokonstriktion eine rasche Resorption des Suprarenin und die damit verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen verhindert, ohne daß der lokale Effekt des Suprarenin beeinträchtigt wird.

Guido Fischer, der Altmeister der Lokalanästhesie, betont mit Recht, daß "die an sich gelungene Anästhesie kein Maßstab ist für die Güte der Lösung, sondern allein ihre Folgeerscheinungen in bezug auf die Gewebe und den Gesamtorganismus sind von ausschlaggebender Bedeutung". Unsere besondere Aufmerksamkeit galt deshalb der lokalen und allgemeinen Verträglichkeit des Hostacain "spezial".

Tracksdorf berichtet über 18 Nekrosen am harten Gaumen nach Injektion von Hostacain-Arterenol bei Verwendung der Carpulenspritze. Ebenso hat Kondritz 5 Nekrosen nach Hostacaininjektion erlebt. Diesen negativen Urteilen stehen zahlreiche Veröffentlichungen über die gute Verträglichkeit des Hostacain gegenüber. Hauser schreibt dazu: "Wir haben neben dem Novocain und dem Corbasil mit Melaesthin, Mucaïn und den Bayer-Präparaten gearbeitet; wir haben unsere Erfahrungen mit dem Xylocain gesammelt und die ganze Entwicklung des Oxypocain und des Hostacain mitgemacht und das Ergebnis: Gerade das Hostacain (Hoechst) gehört heute zu unserem festen Bestand, da wir es auf Grund seiner ausgezeichneten Verträglichkeit (auch noch in Fällen schwerster Herz- und Kreislaufschäden) und seiner stets zuverlässigen Wirkung einfach nicht missen möchten".

Axhausen und Kranz weisen schon lange vor der Entdeckung des Hostacain auf die Möglichkeit einer Injektionsnekrose hin. Auf der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde 1955 in Kassel wurde das Thema "Injektions-Gaumennekrose" eingehend behandelt. Hauser betonte, daß sich Palatumnekrosen - eine einwandfreie Injektionstechnik vorausgesetzt - durch Verletzung eines Gaumengefäßes mit anschließender Thrombosierung ereignen könnten. Der Gaumen sei dazu besonders prädisponiert, da die Gefäße auf Grund ihrer starren Einbettung ins Gewebe hier nicht wie sonst im übrigen Mundbereich die Möglichkeit haben, der sie treffenden Kanüle auszuweichen. Außerdem sei der Gaumen mit einem schlechten Kollateralkreislauf versehen, sodaß die Ernährung des be-

etroffenen Gewebsabschnittes durch die aufgetretene Thrombose in Frage gestellt sei, was dann zur Nekrose führen kann. Hammer brachte zum Ausdruck, daß das Auftreten von Gaumenschleimhautnekrosen nicht in Verbindung mit einem bestimmten Anästhetikum - gemeint war das Hostacain - gesetzt werden dürfte.

Seitdem die Farbwerke Hoechst das Kombinationspräparat Hostacain "spezial" auf den Markt brachten, sind bisher in der Literatur keine Berichte über Schleimhautnekrosen nach Hostacainapplikation veröffentlicht worden.

Auf Grund der von uns durchgeführten Injektionen können wir die gute Verträglichkeit des Hostacain "spezial" nur bestätigen. Bis auf einen Fall wurden im postoperativen Heilungsverlauf keinerlei Komplikationen wie Nekrosen, Gewebsschädigungen, Entzündungen oder Narbenbildungen festgestellt. Bei einer 24-jährigen Patientin, der wir auf Wunsch zur Jacketkronenpräparation 1,5 ccm Hostacain "spezial" buccal des ersten oberen linken Schneidezahnes injizierten, beobachteten wir am nächsten Tag eine geringgradige ödematöse Schwellung der Oberlippe. Die Patientin gab auf Befragen an, bisher sei nach jeder Injektion - ganz gleich, welches Mittel gespritzt wurde - eine leichte Schwellung eingetreten, die sie aber nicht behindere. Unseres Erachtens kann dem Hostacain "spezial" diese geringe Störung nicht zur Last gelegt werden.

Im Hinblick auf die allgemeine Verträglichkeit machten wir mit Hostacain "spezial" die besten Erfahrungen. Unser Patientenkreis umfaßte alle Altersgruppen von 9 bis 73 Jahren. Bei den 79 mit Suprareninzusatz durchgeführten Injektionen kam es einmal zu leichtem Unwohlsein, verbunden mit Tachykardie, Blässe und Schweißaustritt auf der Stirn. Durch flache Lagerung des Patienten bei geöffnetem Fenster wurde dieser Zustand in drei Minuten behoben, ohne daß es zu einer Ohnmacht gekommen wäre. Nach einer kurzen Ruhepause konnte der Eingriff durchgeführt werden.

Als besonders verträglich erwies sich uns das Hostacain "spezial" mit Arterenolzusatz, bei dessen Anwendung in keinem Fall kreislaufbedingte Sensationen auftraten. Um uns über die blutdrucksteigernde Wirkung dieses Vasokonstringens zu unterrichten, beobachteten wir die Blutdruckkurve bei einer 33-jährigen Patientin mit normalen Kreislaufverhältnissen im Liegen. RR vor der Injektion: 125/80. Drei Minuten nach Injektion einer Zylinderampulle (1,8 ccm) Hostacain "spezial" mit Arterenolzusatz 4 mg% war das Maximum des Blutdruckanstieges mit einem Wert von 135/95 zu verzeichnen, wobei die Puls-

zahl von 84 auf 76 pro Minute gesunken war. Bereits dreizehn Minuten nach erfolgter Injektion war eine Normalisierung der Kreislaufverhältnisse zu den Ausgangswerten eingetreten, obwohl die Anästhesie weiter bestand. Die durch Arterenol verursachte Bradykardie wurde von allen Patienten angenehm und beruhigend empfunden. Unter unserem Krankengut befand sich eine 38-jährige Patientin mit schwerer Angina pectoris und eine 29-jährige Patientin mit hochgradiger Hyperthyreose. Bei beiden Kranken injizierten wir je 1 Zylinderampulle Hostacain "spezial" mit Arterenolzusatz, was komplikationslos vertragen wurde. Arterenolbedingte Hinterhauptschmerzen, wie sie Eichholtz und Holler in vereinzelt Fällen beobachtet haben, traten bei den von uns durchgeführten Injektionen niemals auf.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Auf Grund der von uns mit Hostacain "spezial" gewonnenen Erfahrungen kommen wir zu folgendem Resultat: Hostacain "spezial" mit Suprarenin- oder Arterenolzusatz stellt ein Lokalanästhetikum dar, das sich durch seinen außerordentlich raschen Wirkungseintritt sowohl bei der Plexus wie auch bei der Leitungsanästhesie und durch seine besondere Anästhesietiefe, die es erlaubt, "restschmerzfrei" zu arbeiten, auszeichnet. Ferner sind die ihm eigene kurze Wirkungsdauer, sowie die gute lokale und Allgemein-Verträglichkeit auch bei labilen Patienten hervorzuheben. Die tiefe und sichere Wirkung und die nicht über die Dauer des Eingriffes hinausgehende Irritation des Patienten stellen einen erfreulichen Fortschritt auf dem Wege der Lokalanästhesie dar. Beide Präparate können zur Wirkungsverlängerung nachinjiziert werden, ohne daß eine Kumulation befürchtet werden muß.

Hostacain "spezial" mit Suprareninzusatz kann bei allen gesunden und nicht an Allgemeinerkrankungen leidenden Patienten angewendet werden, wo auf eine ausreichende Anämie und Übersichtlichkeit des Operationsfeldes Wert gelegt wird.

Die Indikation des Hostacain "spezial" mit Arterenolzusatz ist außerordentlich breit. Das Präparat kann nicht nur bei gesunden Patienten seine Anwendung finden, sondern ebenso bei Basedowkranken, Diabetikern, Hypertonikern (essentielle Hypertonie), Hypotonikern, bei vegetativ stigmatisierten Patienten und Kranken, die an einem Herzklappenfehler leiden. Für konservierende Arbeiten und pulpenchirurgische Eingriffe kann es wegen der ihm fehlenden reaktiven

Hyperämie besonders empfohlen werden. Bei allen größeren chirurgischen Operationen und Eingriffen, die eine besonders gute örtliche Blutleere erfordern, wie z. B. apikale Radikaloperationen mit retrogradem Wurzelkanalabschluß, erfüllt das Hostacain "spezial" mit Arterenolzusatz die an ein optimales Lokalanästhetikum gestellten Forderungen nicht ganz. Erscheint aber die Anwendung des Suprareninzusatzes wegen vorgenannter Gründe kontraindiziert, so hat man die Möglichkeit, diesen Mangel durch die zweizeitige Injektion auszugleichen.

Für die liebenswürdige Überlassung des Themas, für mancherlei wertvolle Anregung und für Übernahme des Referates danke ich Herrn Oberarzt Dozent Dr. Lüdeke verbindlichst.

Literatur

- Axhausen: Allgemeine Chirurgie, Hanser Verlag 1949.
- Bauer: Klinische Erfahrungen mit Hostacain-N-Arterenol.
DDZ 20/1956.
- Born und Rottke: Ergebnisse experimenteller und klinischer Untersuchungen mit Hostacain "spezial" DDZ 22/1956.
- Brachmann: Die Verträglichkeit neuerer Lokalanästhetika.
Z. Praxis 9/1955.
- Braun: Die örtliche Betäubung. Ambr. Barth Verlag.
- Churchill-Davidson: l-Nor-Adrenalin als gefäßverengerndes Mittel.
Brit. Med. Journ. 1551/1951.
- Credner: Arterenol, Nebennieren und sympathisches Nervensystem. Dtsch. Apoth. Zeitung 5/1953.
- Dennhardt: Erste Erfahrungen mit Hostacain in der HNO-Chirurgie. Zeitschr. f. HNO 8/1956.
- Dietrich: Die Lokalanästhesie in der modernen zahnärztl. Praxis. ZR 22/1955.
- Engelhardt: 50 Jahre synthetische Hormone des Nebennierenmarkes. Ärztl. Praxis 48/1954.
- Eichholtz: Lehrbuch der Pharmakologie. Springer Verlag Berlin 1947.
- v. Euler: Nor-Adrenalin als Nebennieren- und Sympathikushormon. Dtsch. Med. Wschr. 50/1950.
- Nor-Adrenalin- und Adrenalinausschüttung im Harn bei Normalen und in Phäochromocytomen. Med. Welt 13/1951.
- Fischer: Was ist Nor-Adrenalin? Ars medici 3, 5/1953.
- Die örtliche Betäubung in der Zahnheilkunde. Ambr. Barth-Verlag Leipzig 1955.

- Frank: Vergleichende Untersuchungen über moderne Lokalanästhetika. DZZ 21/1954.
- Fromm: Moderne Arzneimittel. Pharm. Zeitung 13/1956.
- Gärtner: Zur Diskussion: Erfahrungen mit Hostacain. DZZ 15/1955.
- Klinische Erfahrungen mit Hostacain "spezial". DDZ 22/1955.
- v. Gaza und Brandy: Beziehungen zwischen H-Ionenkonzentration und Schmerzempfindung. Kl. Wschr. 26/25.
- Gerisch: Die individuelle Wahl des Anästhetikums in bezug auf den vasokonstriktorischen Zusatz. DEZ 13/1953.
- Groß: Neuere Lokalanästhetika in der Praxis unter Berücksichtigung des Adrenalinfaktors. DZZ 20/1953.
- Grothegut: Vergleichende Untersuchungen über die frische und fertige Lösung zur Lokalanästhesie. DZW 2, 3, 4/1933.
- Gustloff: Hostacain, als tief wirksames und kreislaufscho-nendes Lokalanästhetikum DDZ 2/1955.
- Harnisch: Schilddrüenschwellungen nach Novocain-Corbasil-Injektion. ZR 7/1938.
- Zur Toxizität des Xylocain. DZZ 7/1952.
- Über gefäßkontrahierende Zusätze bei der örtlichen Betäubung unter besonderer Berücksichtigung des 1-Arterenols. Hamburg 1951.
- Das Lokalanästhetikum Hostacain in Experiment und Klinik. DZZ 22/1953.
- Die örtliche Betäubung unter Zusatz von 1-Arterenol. DZZ 15/1952.
- Hostacain, ein neues Lokalanästhetikum mit großer Entgiftungsgeschwindigkeit. Düsseldorf 1953.

- Harnisch: Anästhesie und neue Anästhetika. Linz 1955.
Die Bedeutung des pH-Wertes für die Wirksamkeit lokalanästhetischer Lösungen. DZZ 6/1956.
- Hattemer: Lokalanästhesie, mit besonderer Berücksichtigung der Pharmakodynamik, Entgiftung und Rezeptur. Hamburg 1951.
Über Aufbau und Entgiftung der Lokalanästhetika. Z. Praxis 7/1954.
Antwort auf eine Anfrage wegen Gaumennekrose nach Hostacaininjektion. ZR 14/1954.
- Harnisch-Hattemer: Zur Toxikologie lokalanästhetischer Mittel. DZW 6/1951.
- Hauser: Erfahrungen mit Hostacain. DZZ 22/1955.
Nekrosen nach örtlicher Betäubung, ein Kunstfehler? Kassel 1955 DZZ 23/1955.
- Häußler, Ther: Reaktionen zum chemischen Nachweis von Hostacain, einem neuen Lokalanästhetikum. Dtsch. Apoth. Zeitung 37/1955.
Der chemische Nachweis von Hostacain. Arzneimittelforschung 12/1953.
- Herget: Erfahrungen mit Hostacain "spezial" in der freien Praxis. Z. Welt 5/1956.
Über die Anwendung von Hostacain-N-Arterenol bei Gesunden und an Allgemeinerkrankungen leidenden Patienten in der zahnärztlichen Praxis. DDZ 2/1957.
- Heuser: Zur Frage des Zusatzes gefäßkontrahierender Substanzen zur Injektionslösung. ZR 9/1953.
Zur Frage der Frischzubereitung der Injektionslösung in der zahnärztlichen Praxis. Hamburg 1951.
- Holler: Über vasokonstriktorische Zusätze in der Lokalanästhesie. Z. Welt 23/1951.

- Holler: Die Toxizität einiger Lokalanästhetika und ihre Beeinflussung durch Vasokonstringentien. DZZ 20/1952.
- Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration in der Lokalanästhesie. DZZ 13/1953.
- Vergleichende Untersuchungen einiger Vasokonstringentien. DZZ 9/1954.
- Probleme der modernen Anästhesie. ZR 6/1954.
- Die Entgiftungsgeschwindigkeit einiger Lokalanästhetika. DZZ 1/1955.
- Holtz: Arterenol. Die Pharmazie 2/1950.
- Sympathin, chemische Übertragung sympathischer Nervenregungen. Klin. Wschr. 9, 10/1950.
- Adrenalin - Arterenol. Wiener klin. Wschr. 21/1950.
- Die Wirkstoffe des sympathiko-adrenalen Systems. Dtsch. Med. Wschr. 1/1955.
- Nor-Adrenalin und seine therapeutische Anwendung. Therapie der Gegenwart 2/1955.
- Holtz, Richter, Schümann: Novocain-Arterenol. Klin. Wschr. 21, 22/1951.
- Holtz, Schümann: Über die Wirkung von Nebennierenextrakten auf Blutdruck und Blutzucker. Arch. f. exper. Path. 206/476.
- Kattum: Erfahrungen mit Hostacain, einem neuen Lokalanästhetikum in der HNO-Heilkunde. Mchn. Med. Wochenzeitschrift 3/1956.
- Killian: Drei Jahre Lokalanästhesie ohne Adrenalin. Dtsch. Med. Wschr. 27, 28/1955.
- Klapp, Kirchhoff: Über die Gefahren der örtlichen Betäubung und ihre Vermeidung. Die Medizinische 9/1956.
- Kohlenschmid: Hostacain-N-Arterenol. DDZ 18/1956.
- Kondritz: Erfahrungen mit Hostacain. DZZ 2/1956.

- Korkhaus: Die Schmerzausschaltung bei zahnärztlich chirurgischen Eingriffen durch Lokalanästhesie. Hamburg 1951.
- Kranz: Chirurgie für Zahnärzte.
- Krause: Über "Sympathine" DDZ 3, 4/1952.
- Kroneberg: Adrenalin - Arterenol.
Arch. f. exper. Path. 208/169.
- Kroneberg-Rönicke: Versuche mit Arterenol am Menschen.
Klin. Wschr. 21, 22/1950.
- Lamberts: Über erste Erfahrungen mit Hostacain in der zahnärztlichen Praxis. Z. Reform 21, 22/1953.
- Lambrecht: Erfahrungen mit dem neuen örtlichen Betäubungsmittel Hostacain. Zentralblatt f. Chirurgie 10/1956.
- Link: Über die Anwendung von Hostacain in der zahnärztlichen Praxis. Diss. Marburg 1956.
- Neumann: Hostacain zur lokalen und Leitungsanästhesie. Z.R. 23/1953.
- Nocke: Über Erfahrungen mit dem neuen Lokalanästhetikum Hostacain. DDZ 3/1954.
- Plischka: Lokalanästhetika und ihre richtige Auswahl. ZWR 10/1957.
- Reichenbach: Einige grundsätzliche und spezielle Fragen der lokalen und der allgemeinen Anästhesie. Halle 1952.
- Rosenthal: Beimengungen von Hyaluronidase und von Nor-Adrenalin zur Lokalanästhesie. Anästhesist 3/1952.
- Russinoff: Erfahrungen mit Hostacain. DZZ 8/1956.
- Soehring: Novocain - seine Wirkung und Anwendung. Die Pharmazie 7/1949.
Pharmakologie für Zahnärzte.
Verlag Zahnärztl. Welt, Konstanz 1951.

- Sonnabend: Antwort auf eine Anfrage wegen Gaumennekrose nach Hostacaininjektion. Z.R. 15/1954.
- Scherer: Vergleichende experimentelle und klinische Untersuchungen mit Novocain-Ringerlösung und Novocain-Pufferlösung in Verbindung mit Supra-renin DZW 33/1936.
- Scherer, Hamelmann: Erfahrungen mit dem neuen Lokalanästhetikum Hostacain. Der Chirurg 6/1956.
- Schleich: Über die Entwicklung der allgemeinen und Lokalanästhesie. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1/1908.
- Schubert: Die Lokalanästhesie in der Zahnerhaltungskunde. Z. W. 4/1955.
- Schümann: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Adrenalin, Arterenol und Epinin auf Blutdruck, Milzvolumen, Darm und Blutzucker. Arch. f. exper. Path. 206/164.
- Über die Wirkung von Nebennierenextrakten auf Blutdruck und Blutzucker. Arch. f. exper. Path. 206/476.
- Stüben: Experimentelle Untersuchungen über die Toxizität einiger Lokalanästhetika. DZZ 23/1954.
- Experimentelle Untersuchungen über Eintritt, Tiefe und Ende der Wirkung bei einigen Lokalanästhetika. DZZ 9/1955.
- Experimentelle Untersuchungen über Eintritt und Tiefe der Wirkung eines neuen Lokalanästhetikum (Hostacain "spezial") DDZ 19/1956.
- Ther: Die pharmakologischen Methoden zur Prüfung von Arzneimitteln mit lokalanästhetischer Wirkung. Südd. Apothekerzeitung 71, 72, 81, 82.
- Über ein neues Lokalanästhetikum der Nirvanin-Reihe mit großer Entgiftungsgeschwindigkeit (Hostacain). Arch. f. exper. Path. 220/300.

- Ther: Einführung in die Pharmakologie für Zahnärzte.
ZWR 1/1956.
- Ther - Harnisch: Hostacain, ein Leitungsanästhetikum mit großer
therapeutischer Breite. Klin. Wschr. 35, 36/1953.
- Thiemann: Ergebnisse der klinischen Anwendung des neuen
Lokalanästhetikums Hostacain. Z.W. 1/1954.
- Titkemeyer: Über das individuelle Abstimmen unserer ört-
lichen Betäubung. ZWR 4/1956.
- Tracksdorf: Zur Diskussion: Erfahrungen mit Hostacain.
DDZ 22/1955.
- Tschamer: Das Lokalanästhetikum Hostacain und die Gren-
zen seiner Anwendung. Z.R. 17/1956.
- Walter: Zur Frage der Anwendung von Hostacain
"spezial". DDZ 3/1957.
- Wick: Moderne Lokalanästhetika in der Praxis.
Z. Praxis 25/1953.

Lebenslauf

Ich, Jürgen Lentrodt, wurde am 8. Mai 1934 in München als zweites Kind des Universitäts-Professors Dr. med. Dr. med. dent. Kurt Wilh. V. Lentrodt und seiner Ehefrau Margret, geb. Schinölder, geboren. Von 1940 - 1942 besuchte ich die Volksschule in München, von 1943 an, nach unserer Evakuierung an den Bodensee, die Volksschule Nußdorf/Baden. Von 1944 bis zum Zusammenbruch 1945 war ich Schüler der Schule Schloß Salem in Salem/Baden. 1945 kehrten meine Eltern nach München zurück und von da an besuchte ich das Theresiengymnasium in München, wo ich am 17. Juli 1952 das Reifezeugnis erhielt.

Nach Abschluß der Schulzeit bewarb ich mich an der Ludwigs-Maximilians-Universität München um Zulassung zum Studium der Medizin, wo ich zu Beginn des Wintersemesters 1952/53 aufgenommen wurde. Am 25. Februar 1955 bestand ich die ärztliche Vorprüfung in München. Am 3. März 1955 erhielt ich vom Dekanat München auf Grund der mit der Note I = sehr gut bestandenen ärztlichen Vorprüfung ausnahmsweise die Genehmigung zum Doppelstudium Medizin und Zahnheilkunde. Am 17. März 1955 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung.

Am 13. Mai 1957 absolvierte ich an der Universität München die zahnärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut". Vom Bayerischen Staatsministerium des Innern erhielt ich am 3. Juni 1957 die Bestallung als Zahnarzt.

